Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. J. Ströder

Die morphologische Zusammensetzung des fetalen Blutes und des Neugeborenenblutes.

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von
Hildegunde Hoppe
aus Dortmund

Würzburg 1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0009

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. J. Ströder

Die morphologische Zusammensetzung des fetalen Blutes und des Neugeborenenblutes.

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
vorgelegt von
Hildegunde Hoppe
aus Dortmund

Würzburg 1954

Referent: Privat-Dozent Dr.W.Künzer

Korreferent: Prof.Dr.Dr.E.Wöhlisch

Tag der mündl. Prüfung:

2. März 1954

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern

Inhaltsübersicht :

I. Fetale Blutbildung.....1

a) Allgemeines.....1
b) Das rote Zellsystem.....1
1. Blutbildungsphase.....1
Ort der Zellentstehung.....1
Morphologie der Megaloblasten.....2
Größe der Megaloblasten.....3
Genese.....3
Hb-Typ.....4
2. Blutbildungsphase.....5
Ort der Zellentstehung.....5
Morphologie und Größe der Makronormoblasten...5
Genese.....6
Hb-Typ.....7
3. Blutbildungsphase.....8
Ort der Zellentstehung.....8
Morphologie der Normoblasten.....8
Größe der Normoblasten.....1o
Entwicklungsgang.....11
Hb-Typ.....11
4. Quantitatives Verhalten.....12
Erythrocytenzahl.....12
Retikulocytenzahl.....12
Hb-Gehalt.....12
Kernhaltige Elemente.....14
Fetale Polyglobulie.....14
c) Das weiße Zellsystem.....17
1. Allgemeines.....17
2. Verhalten im Verlauf der fetalen Entwicklung.17

II. Postnatale Blutbildung.....18

a) Allgemeines.....18
b) Das rote Zellsystem.....18
Ort der Zellentstehung und Morphologie.....18
Größe und Form.....19
Hb-Typ.....2o
Quantitatives Verhalten.....2o
Erythrocytenzahl.....2o
Unreife Zellelemente.....23
Hb-Gehalt.....23
Hämatokrit.....25
Ursache der Anämisierung.....25
Färbeindex.....27
Sättigungsindex.....27
Osmotische Resistenz der roten Blutzellen.....27
Lebensdauer der roten Blutzellen.....28
c) Das weiße Zellsystem.....29
Verhalten in der postnatalen Periode.....29
Basophile.....29
Eosinophile.....3o
Neutrophile.....3o
Monocyten.....3o
Lymphocyten.....3o
Plasmazellen.....31
Thrombocyten.....32

III.Zusammenfassung.....34

IV.Autorenverzeichnis..... I - V

I.Fetale Blutbildung

a) Allgemeines

Die Blutbildung des Menschen weist in den verschiedenen Entwicklungsstadien beträchtliche Unterschiede auf.So ist die embryonale Hämatopoese von der des Neugeborenen und diese wieder von der des Kleinkindes und des Erwachsenen verschieden.Über die Frage nach der ersten Entstehung von Blutkörperchen herrscht noch keine völlige Klarheit.Als sicher kann angenommen werden, daß die Blutzellen beim menschlichen Embryo aus dem Mesenchym entstehen,welches sich vom Mesoderm ableitet.

b) Das rote Zellsystem

Nach den Blutbildungsstätten,die in bestimmter Reihenfolge beim Embryo und Fetus wechseln,unterscheiden wir 3 verschiedene Blutbildungsphasen : Die mesoblastische,die hepatolienale und die medulläre,die in Abb.1 in ihrem Verlauf wiedergegeben sind.

1.Blutbildungsphase

Ort der Zellentstehung

Während der mesoblastischen Phase,die schon sehr früh,etwa 14 Tage nach der Konzeption,beginnt,entwickeln sich die Blutzellen zunächst in extraembryonalen Teilen wie Mesenchym von Eihüllen,Dottersack und Bauchstiel,dann auch im Keimling selbst. Die pluripotenten Mesenchymzellen bilden an diesen Stellen sogenannte Blutinseln,bei deren bald einsetzendem Zerfall aus den peripher gelegenen Zellen Gefäßendothelien werden und die inneren sich zu den ersten Blutzellen entwickeln (1;2;3).

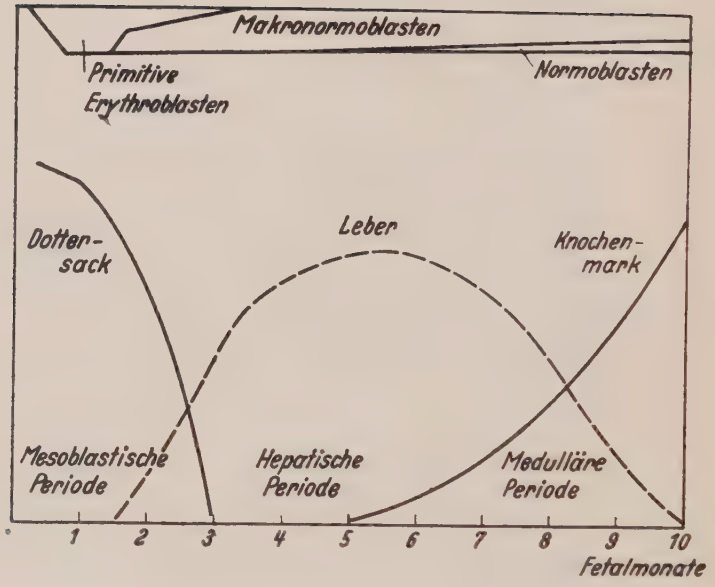

Abb.1 Die fetalen Blutbildungsperioden.(Nach M.M.Wintrobe: Clinical Hematology 1951.Modifiziert von W.Künzer:Mschr. Kinderheilk.im Druck)

Morphologie der Megaloblasten

Die Stammzelle dieses Systems ist der Promegaloblast.Der große,runde Kern dieser Zelle besitzt ein äußerst feines Chromatinnetz und enthält 3-5 Nukleolen.Ein blasser Hof kann den Kern umgeben,während das übrige basophile Protoplasma blau gefärbt ist.

Der basophile Megaloblast ähnelt seiner Vorstufe,besitzt jedoch ein intensiver blau gefärbtes Protoplasma und keine Nukleolen.

Durch die beginnende Hb-Bildung wird die charakteristische polychromatische Färbung der nächsten Reifungsstufe gekennzeichnet.

Durch die beginnende Hb-Bildung wird die charakteristische polychromatische Färbung der nächsten Reifungsstufe gekennzeichnet.

In der orthochromatischen Phase erscheint das Protoplasma in der einheitlichen Färbung des voll ausgereiften Hb.In diesem Stadium kann das Chromatin eine grobere Struktur aufweisen.In der weiteren Entwicklung schrumpft der Kern und nimmt in excentrischer Lage nur noch ungefähr 1/5 der Zelle ein (4;5),bis sich schließlich ein homogener,strukturloser Abbaukern in einem stark oxyphilen,roten Protoplasma findet.Das reife Endstadium des Systems stellt der kernlose Megalocyt dar.

Größe der Megaloblasten

Die mesoblastische Blutbildungsphase liefert die größten der roten Blutzellen. R e t s c h 1948 (6) fand in dem aus dem Kreislauf des Feten entnommenen Blut Megaloblasten und Megalocyten,die nicht selten eine Größe von 11,5-12,5 μ aufwiesen. Nach K ü n z e r 1954 (7) beträgt der Zelldurchmesser der Megaloblasten 30-9 μ und das Zellvolumen 2400-1800 μ^3. W i n t r o b e 1951 (4) gibt für die Promegaloblasten 27-19 μ an.

Genese der Megaloblasten

Seit E h r l i c h schon vor 1900 (8) auf morphologische Ähnlichkeiten zwischen den mesoblastischen Megaloblasten und den Megaloblasten der Perniciosa hingewiesen hat,und in der Folge auch noch biologische Gründe für eine enge Verwandtschaft beider Zellreihen gefunden wurden, -z.B.das Aufhören der Bildung primitiver Erythroblasten nach der Entwicklung von Leber und Verdauungsorganen (3),die gleichartige Ausreifungsgeschwindigkeit,die große Ähnlichkeit der Blutbildreaktion von Feten nach dem 4.Lebensmonat und der von Perniciosakranken nach Leberthe rapie (9) -,ist häufig die Frage diskutiert worden,ob diese beiden Zellreihen isogenetische Formen darstellen.

S m i t h und J o n e s 1950 (10) ist es gelungen,durch diaplacentare Zufuhr von Antiperniciosawirkstoff bei Rattenfeten eine Verringerung des mittleren Zelldurchmessers,Anregung der

mitotischen Zellaktivität und eine Veränderung betreffend die relativen Proportionen der einzelnen Phasen zu ermitteln.Man kann daraus auf eine Entwicklung der primitiven Erythrocyten in einer Umgebung schließen,die nicht genügend antianämische Wirkstoffe enthält.Eine strenge Parallele zum Morbus Biermer besteht jedoch nicht,weil eine Umwandlung der primitiven Erythroblasten in Normoblasten nicht eintrat.Damit stimmt überein, daß die primitiven Erythroblasten auf diaplacentare Eisenzufuhr ebenfalls mit den beschriebenen Erscheinungen reagieren,wogegen Perniciosamegaloblasten auf Eisenzufuhr nicht ansprechen.

Außerdem konnten K ü n z e r und D r e s c h e r 1954 (11) in den primitiven Erythroblasten ein anscheinend für diese spezifisches Hb nachweisen.Abgesehen von einigen morphologischen und funktionellen Ähnlichkeiten dürften also doch beträchtliche Unterschiede zwischen den primitiven Erythroblasten und den Perniciosamegaloblasten bestehen.

Hb-Typ

Die Megalocyten sind wie alle Erythrocyten Hb-Träger.Schon in der 2.Hälfte des vorigen Jahrhunderts machten K ö r b e r (12) und K r ü g e r (13),um 1900 W a k u l e n k o (14) auf das unterschiedliche Verhalten des Hb gegenüber Alkalien aufmerksam.Später gelang es auf Grund der verschiedenen Alkaliresistenz ein Hb zu finden,das für den Erwachsenen typisch ist und ein anderes sogenanntes fetales.Über das postnatale Hb sind wir infolge von Untersuchungen mittels Alkalidenaturierung ganz gut orientiert.

Über das Verhalten der verschiedenen Hb während des intrauterinen Lebens ist weniger bekannt.Die Annahme,daß zu Beginn der Schwangerschaft nur fetales Hb und erst in den weiteren Entwicklungsmonaten immer mehr Erwachsenen-Hb gebildet würde, schien durch die elektrophoretischen Bestimmungen von B e a v e n , H o c h und H o l i d a y 1951 (15) bewiesen.In den jüngsten fetalen Entwicklungsstadien wies jedoch der Blutfarbstoff bisher unbeobachtete Eigenschaften auf.Untersuchungen

von K ü n z e r und D r e s c h e r 1954 (11) zeigten,daß im Blut von 7-12 wöchigen Feten nur Spuren von fetalem Hb nachweisbar waren,dagegen aber ein Hb,das einerseits schneller als das fetale,aber andererseits langsamer als das Erwachsenen-Hb von Alkalien denaturiert wird.Bei jüngsten Feten stellt dieser Hb-Typ die einzige Art von Blutfarbstoff dar,und erst bei älteren Feten tritt der fetale Hb-Typ an seine Stelle.
Abb.2 gibt die 3 Hb in ihrem Verhalten gegenüber Alkalien wieder.
Obschon eine genaue Identifizierung des beschriebenen Hb noch nicht gegeben ist,kann angenommen werden,daß die erste Blutbildungsphase ein eigenes,spezifisches Hb erzeugt.

2.Blutbildungsphase

Ort der Zellentestehung

Auch während der 2.Phase der Erythropoese,die um die 8.Fetalwoche einsetzt,sind undifferenziert gebliebene Mesenchymzellen als Träger der Zellneubildung anzusehen,die aber jetzt zunächst in die Leber und dann auch in die Milz verlegt ist.Die Zellen, die sich in der lienaren Blutbildungsphase entwickeln,nennen wir Makronormoblasten und Makrocyten.Sie entstehen zunächst nur intravaskulär;später tritt die extravaskuläre Zellentwicklung hinzu,wird schließlich vorherrschend und ist in der medullären Phase die alleinige Form der Blutbildung.

Morphologie und Größe der Makronormoblasten

Bisher konnte der Makronormoblast noch nicht klar eingereiht werden (5).Jedoch geht aus den eingehenden Untersuchungen von J o n e s 1943 (16) und den gründlichen Überlegungen von K ü n z e r 1954 (7) hervor,daß die Erythroblasten der 2.Reihe ihrer Kernstruktur und Größe nach zwischen den primitiven Erythroblasten und den Normoblasten stehen dürften. J o n e s 1943 (16), sowie D a c i e und W h i t e 1949 (17) erwähnen Makronormoblasten,die unter Kernverlust zu Makrocyten Ausreifen.Nach den Angaben weiterer Autoren (5) unterscheidet sich der Makronormoblast vom Megaloblasten deutlich durch die gröbere Chromatinstruktur und geringere Größe.

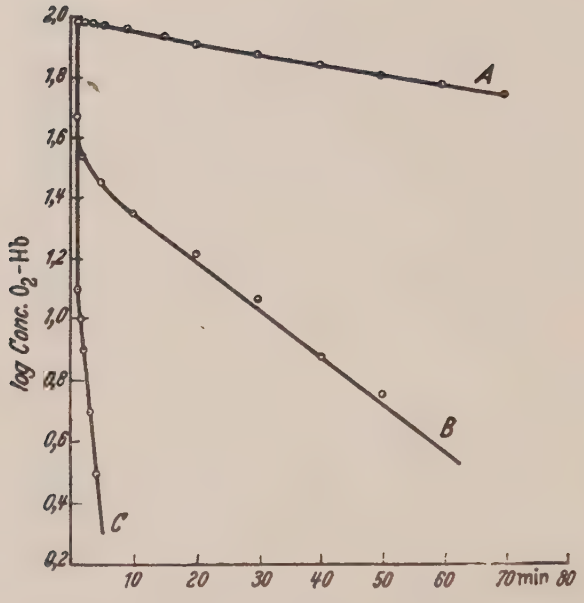

Abb.2 Alkalidenaturierungskurven von Blutfarbstoffen (gewonnen mittels direkter Photometrie bei gleicher Farbstoff-und Laugenkonzentration.Nach W.Künzer und H.Drescher)

A : 20 Wochen alter Fetus
B : 9 Wochen alter Fetus
C : Erwachsener

Genese Da eine äußere Ursache für diese Zellform bisher nicht gefunden werden konnte,und besonders ein mangelhaft antianämisch versorgtes Milieu nicht in Frage kommt (17),vermutet K ü n z e r 1954 (7) eine endogene Ursache für die Eigenheiten der Zellgestalt,insofern nämlich,als er ein spezifisches,die Hb-Bildung betreffendes Leistungsvermögen der Zelle annimmt.

Um den 8.Fetalmonat kulminiert die Kurve der Milz-und Leber=hämatopoese und zeigt anfangs einen langsamen,kurz vor der Ge=burt steilen Abfall.Die vereinzelten Blutbildungsherde in der Leber reifer Neugeborener verschwinden nach ungefähr 8 Tagen, wogegen sie bei unreifen zahlreich anzutreffen und noch nach 18-30 Tagen nachweisbar sind (18).

Hb-Typ

An früherer Stelle wurde schon auf die hohe Alkaliresistenz des Neugeborenenblutes hingewiesen und im Zusammenhang damit das fetale Hb erwähnt.Es macht„als eigener,wohldefinierter,ein=heitlich zusammengesetzter Blutfarbstofftyp den größten Teil am Gesamtblutfarbstoff des Neugeborenen aus".

Die Resistenz des Neugeborenen-Hb nimmt im Laufe des Säuglings=alters ab (11).Etwa bis zum 6.Lebensmonat ist das fetale Hb durch ein weniger resistentes ersetzt.

Außer durch die Alkaliresistenz unterscheiden sich fetales und bleibendes Hb - neben vielen Ähnlichkeiten - noch durch manche Eigenschaften,z.B.in der Kristallstruktur (20) und in der Sau=erstoffaffinität (20;24).Untersuchungen von K ü n z e r 1952 (21) lassen eine beschleunigte Mauserung der mit fetalem Hb ausgestatteten Blutzellen erkennen,was ein wichtiges Moment für die Entstehung der sogenannten Trimenonanämisierung (Früh=geburtenanämie) darstellt.

Für die Eigenheit des fetalen Hb sahen schon vor einiger Zeit B i s c h o f f 1925 (22) und W u n d t 1927 (23) und neuer=dings auch andere Autoren (24;25;26) den Ort der Zellentstehung, nämlich die Leber,als maßgeblich mitbestimmend an. D r a b = k i n 1951 (26) macht die verschiedene chemische Struktur des Leberglobins einerseits für das fetale Hb und die des Knochen=markglobins andererseits für das Erwachsenen-Hb verantwortlich. Im Gegensatz dazu nimmt K ü n z e r 1954 (7) an,daß die Hb-Bildung eine ganz eigene Potenz der Zelle darstellt.Untersu=chungen über die Hämsynthese (27) und andere Beobachtungen (28;29) erhärten diese Vermutung. K ü n z e r nimmt weiterhin eine morphologische Beeinflussung der Zelle durch ihr charak=

(28;29) erhärten diese Vermutung. K ü n z e r nimmt weiterhin eine morphologische Beeinflussung der Zelle durch ihr charakteristisches Hb an.Sowohl die Vorstufen als auch die reifen Erythrocyten sollen dem morphogenetischen Zwang unterworfen sein.
Die formbildenden Eigenschaften des Hb machen besonders die vom der Norm abweichenden Erythrocytenformen bei der Sichelzellenanämie,Cooleyanämie,Perniciosa und schweren alimentär-infektiösen Anämien verständlich.Bei diesen Krankheitsbilderr fand sich auch - besonders bei Kindern - wieder das fetale Hb,das schon normalerweise noch einige Zeit nach der Geburt gebildet werden muß((30) und unter pathologischen Umständen selbst beim Erwachsenen wieder nachweisbar wird.Man kann diesen Vorgang als Fähigkeit des Organismus auffassen,im Notfall auf die fetalen Vorgänge beim Blutfarbstoffaufbau zurückzugreifen.

3.Blutbildungsphase

Ort der Zellentstehung

Etwa mit Beginn der placentaren Zirkulation tritt die 3.Blutbildungsphase in Funktion,die den Ort der Zellneubildung in das Knochenmark verlegt.Zunächst werden auch noch von Leber und Milz Bluzellen produziert,jedoch ist bis zum Geburtstermin die blutbildende Tätigkeit vom Knochenmark übernommen.Die Zellen dieser medullären Produktion weichen morphologisch kaum von den roten Erwachsenenzellen ab.(17).

Morphologie der Normoblasten

Der Pronormoblast mit seinem voluminösen,von einem Chromatinnetz durchzogenen Kern und dem blauen Protoplasma ist die Stammzelle dieser Entwicklungsreihe und gemeinsam mit dem basophilen Erythroblasten nicht nur die unreifste Phase sondern stellt das noch hämoglobinfreie Element dar,d.h.eine Zelle mit vollkommen verschiedener Bedeutung (31).

W i n t r o b e 1951 (4) beschreibt den Pronormoblasten als eine runde oder ovale Zelle von wechselnder Größe,die einen

relativ großen Kern und einen schmalen Protoplasmasaum besitzt. Der Kern zeigt eine grobe Chromatinstruktur,enthält zahlreiche Nukleolen und ist von einer zarten Nuklearmembran umgeben.Das blaue Protoplasma unterscheidet sich von dem der Myeloblasten und Lymphoblasten dadurch,daß es homogener und „dicker" erscheint.

Der basophile Normoblast ist der beschriebenen Zellart ähnlich abgesehen davon,daß er keine Nukleolen enthält,das Protoplasma tiefer blau gefärbt und das Chromatin radiär angeordnet ist.

In der polychromatischen Phase treten in Kernnähe zunächst einige Hb-„Flecke" auf,was zu der Annahme führte,daß das Hb vom Kern gebildet würde.Stufenweise wird das Hb deutlicher,die Basophilie nimmt ab,und das Chromatin verdichtet sich.Der Kern, in dem keine Nukleolen mehr zu erkennen sind,sowie die ganze Zelle überhaupt werden kleiner.In diesem Stadium der Polychromasie sind die karyokinetischen Processe besonders zahlreich und werden nur von den absoluten karyokinetischen Werten der basophilen Elemente erreicht,jedoch nicht übertroffen (31).

Die nächste Phase zeigt uns eine Zelle mit acidophilem Protoplasma,deren Hb voll ausgereift ist.Auch hier werden noch Mitosen gefunden,aber das Chromatin verdichtet sich immer mehr und wird endlich homogen.Der pyknotische Kern nimmt bizarre Formen an und geht dann ziemlich plötzlich zugrunde.Damit ist die reife,rote Blutzelle entstanden (4).

Einige Autoren behaupten,der Kern würde durch intrazelluläre Lysis zerstört,andere vertreten die Ansicht,der sich auch W i n t r o b e 1951 (4) zuneigt,daß der Kern ausgestoßen wird. Nicht selten sind freie Nuklei im Mark gefunden worden.

W i n t r o b e erwähnt noch diffus basophile und punktiert basophile Normoblasten und führt diese Erscheinung darauf zurück,daß nach dem Kernverlust noch kurze Zeit Reste der baso=

philen Substanz bestehen bleiben.

Eine weitere basophile Zeichnung wird durch spezifische Färbe=
methoden erkennbar.Mit diesen Methoden lassen sich Protoplas=
mabestandteile darstellen,die mit den gebräuchlichen Allgemein
färbungen nicht sichtbar sind.Mit basischen Farbstoffen wie
Brillantkresylblau ,wird in jüngeren,kernlosen Erythrocyten
eine basophile Substanz nachgewiesen,die faden-undknötchenför=
mig ist und als Substantia granulo-filamentosa bezeichnet wird
Sie stellt wahrscheinlich bei Mensch und Tier einen konstanten
Durchgangszustand,eine morphologische Entwicklungsform im nor=
malen Reifungsvorgang aller hämoglobinhaltigen Blutzellen dar
(32;33).Ob sie als Rest des ursprünglichen Blutzellprotoplas=
mas aufzufassen ist,der allmählich bei der Reifung,entsprechen
der Pyknose und Karyolyse des Kerns,sich auflöst und weiterhin
ganz verschwindet,oder ob sie eine bestimmte Relation zum Hb
besitzt,dürfte weiterer Forschungsarbeit zu klären vorbehalten
sein.Die Retikulocyten sind zuerst von E h r l i c h (zit.
nach Wintrobe) beobachtet worden.Dann hat auch S m i t h (zit.
nach Wintrobe) sie erwähnt.Ihre Bedeutung für die hämatologi=
sche Entwicklung liegt zum großen Teil darin begründet,daß sie
einen Einblick in die Regenerationsleistung des Markes gestat=
ten und das Ausmaß der Zellneubildung errechnen lassen,wobei
man allerdings die Lebensdauer der Zellen berücksichtigen muß.
Innerhalb einer relativ großen Schwankungsbreite soll die Aus=
reifungszeit der Retikulocyten 1-2 Tage betragen.

Größe der Normoblasten

Was die Durchschnittsgröße der Erythrocyten während des fetale
Lebens betrifft,so gehen die Meinungen verschiedener Autoren
nicht ganz einig.Im 6.Fetalmonat soll nach B u z z i 1932 (36)
das Blutbild durch das Auftreten zahlreicher Mikrocyten charak=
terisiert sein,wofür er ursächlich das Einsetzen der Knochen=
marksfunktion annimmt.Dagegen finden wir bei W i n t r o b e
1936 (37) die Größe der Erythrocyten korrelativ zu der Zahl de
Zellen,indem die Größe mit Zunahme der Zellzahlen abnimmt.1951
gibt er für die Pronormoblasten einmal einen Durchschnitt von
12-15 μ ,zum anderen einen Wert von 14-19 μ an.Vielleicht be=

zieht sich die letztgenannte Zahl auf die Makronormoblasten.In den folgenden Reifungsphasen nimmt die Größe der Zellen ab.

Entwicklungsgang Durch eine aktivere karyokinetische Teilung oder aktivere Hämocytoblastenproduktion kann eine vermehrte Erythroblastenbildung verursacht werden,welche gemeinsam mit einer verspäteten Hb-Reifung für eine Vermehrung der unreifen basophilen Phasen verantwortlich gemacht werden kann (31).Der polychromatische Normoblast stellt die gesamte Phase der Hb-Reifung dar und spiegelt alle Unregelmäßigkeiten der chromogenen Reifung wieder. Mit der endgültigen hämoglobinischen Reifung geht die proliferative Tätigkeit der Erschöpfung entgegen,aus deren Resten die wenigen Karyokinesen orthochromatischer Zellen zu resultieren scheinen.Der orthochromatische Erythroblast unterscheidet sich von den jüngeren Formen durch seine eigenartige Funktion,da er die erwachsene,zur endgültigen Ausreifung bereite Zelle darstellt. F i e s c h i 1940 (31) neigt zu der Annahme,daß die hämoglobinische Umwandlung des Protoplasmas für die Zellteilung ungünstige chemische und physikalische Bedingungen schaffe,die wahrscheinlich auch auf das Leben des Kerns,der bekanntlich der Pyknose verfällt,ungünstig einwirken.Es sei jedoch ebenso möglich,daß es sich um eine von der Reifung unabhängige Erschöpfung der proliferativen Fähigkeiten handele,die von der Zahl der von der Zelle durchgemachten zahlreichen Teilungsvorgänge abhänge.Jedenfalls können wir,da selbst bei starker Reizung Karyokinesen in orthochromatischen Zellen sehr spärlich sind,als wahrscheinlich annehmen,daß in diesen irgendeine Gegebenheit die karyokinetische Teilung verhindert.

Hb-Typ Der medullären Blutbildungsphase scheint das Erwachsenen-Hb zugeordnet zu sein (7),das sich,wie schon eingangs erwähnt,durch geringe Alkaliresistenz und niedrige Oxydationsfähigkeit auszeichnet.Es stellt keinen einheitlichen Körper dar,sondern kann durch spezifische Methoden in 2 Typen geteilt werden (19).

Nach dem 4.-6.Lebensmonat setzt sich der bleibende Blutfarbstoff aus dem Hb_1-Typ und dem Hb_2-Typ zusammen.Hb_2 wird von

Alkali langsamer denaturiert als Hb_1,aber immerhin noch 20 mal schneller als das fetale Hb.

4.Quantitatives Verhalten

Erythrocytenzahl

Die Erythrocytenwerte steigen im Verlauf der fetalen Entwicklung anfangs sehr schnell und dann allmählich langsamer.Wie die Erythrocytenzahl verhält sich auch der Hämatokrit.Am Ende der Schwangerschaft liegt die durchschnittliche Erythrocytenzahl nach M a r t i u s 1948 (38) höher als beim Säugling und beträgt 6-8,5 Mill.pro mm^3. S m i t h 1951 (39) gibt für das Nabelschnurblut eine Erythrocytenzahl von 4,7 Mill.pro mm^3 an.Den gleichen Wert finden wir bei R e t s c h 1948 (6).

Das Zellvolumen dagegen verringert sich während der Schwangerschaft,wie auch der Durchmesser der Erythrocyten abnimmt.

Retikulocytenzahl

Die Zahlen der unreifen Zellformen und Retikulocyten (80-100 %) liegen in den ersten Fetalmonaten sehr hoch,nehmen langsamer ab als die der kernhaltigen roten Zellen und liegen zur Geburtszeit immer noch über den Erwachsenenwerten (40).

Hb-Gehalt

Mit der zunehmenden Erythrocytenzahl in den Entwicklungsmonaten der Fetalzeit steigt auch der Hb-Gehalt (6;39),der im 6. bis 7.Fetalmonat etwa den Erwachsenenwert erreicht. Nach S m i t h 1951 (39) beträgt der Hb-Gehalt im Nabelschnurblut 17 g pro 100 cm^3 Blut.

Auch die Untersuchungen von W i n t r o b e 1951 (4) über das quantitative Verhalten der fetalen Blutwerte,deren Ergebnisse in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben sind,stimmen mit diesen Angaben überein :

Tabelle aus Wintrobe

Blutwerte von 3o menschlichen Feten

Alter (Tage)	Fetuslänge		Gewicht (g)	Erythrocytenzahl (Mill./mm³)	Hb (g pro 1oo cm³)	Hämatokrit	Zellvolumen (µ³)	Zell-Hb-Gehalt (µµ)	Sättigungsindex(%)	Icterus - Index	Ery-Durchmesser		Unreife Zellen		Weiße Blutzellen in 1ooo pro mm³
	Gesamtlänge(mm)	Scheitel-Steiß-länge (mm)									nativ	gefärbt	Kernhaltige Zellen (%)	Reticulocyten (%)	
71	53	37	5,1	o,49											
72	57	43	5,7	o.49							1o,35	9,4o	17,o	1oo	
78			8,7	o,31							8,41	7,34	3,o	87	7,8
78	71	53	9,2	o.88		25,o	285				1o,96	9,18	7,6	94	
88				1,82			136			15?	9,51	8,98		82	
95		88		o,95	8,o	22,8	249	93	36	7		7,86	o,3		
03	115	78		2,2o	1o,9	33,5	152	49	32	25?	9,9o	8,45	1,4		
96	128	9o	44	1,96	9,1	26,2	134	47	34	7	1o64	9,37	4,o	18	2,o
1o9	154	1o9	73	2,29	6,o	29,o	126	35	31	2o	8,39	8,29	o,5	75	3,1
112	172	12o	87	2,94	13,1	44,o	15o	45	3o	35	8,49	7,72		12	15,5
12o	215	95	135	3,oo	1o,5	34,o	113	35	31		7,8o	8,4o	1,2	18	6,6
121	2o5	138	148	3,35	13,1	4o,3	113	37	32	17?	9,56	7,62		19	12,2
126	222	155		2,29	1o,9	36,2	154	48	31	2o	8,85	7,7o	o,9		
128	135	115		2,59	1o,8	36,o	138	42	3o	7	8,55	7,96	o,4	9	
131	22o	15o	245	2,46	1o,2	32,5	132	42	32	3o		7,54	o,6	18	11,4
133	218	16o	255	2,24	11,3	32,o	139	51	36		8,3o	7,9o			
14o	25o	175	29o	2,3o	8,7	3o,o	13o	38	29	1o	9,3o	8,5o	o,7	22	17,o
141	245	165	323	3,52	14,6	4o,7	116	42	36	11	9,o4	8,7o		9	1o,7
142	25o	17o	33o	3,23	11,9	4o,o	124	38	3o	17		7,58			12,9
144	255	176	325	2,89	12,o	39,o	14o	42	3o	13	9,o2	8,53		15	5,9
149	27o	18o	362	2,91	12,8	36,1	125	44	35	2o	8,7o	7,5o	o,3	1o	12,2
154	292	18o	411	2,76	11,o	34,6	125	4o	32	8	8,oo	7,68	o,6	18	14,o
155	295	2o2	515	4,13	17,6	52,o	126	33	34	12	8,69	8,1o	o,2	14	4,4
16o	28o		7oo	2,94	11,o	36,o	122	38	31	4		7,17			3,4
16o	297	2o2	551	3,54	13,9	46,1	13o	39	3o	25		8,3o	o,9	6	1,6
161	3oo	19o	54o	3,25	14,6	44,5	136	45	33	5	8,4o	8,1o	o,2	6	8,6
17o	32o	215	626	3,86	14,7	48,1	124	42	3o	16	8,81	8,o5	1,o	7	17,4
17o	315	215	624	3,3o	12,4	4o,1	121	37	31	15	8,86	7,11	o,2	6	3,2
175	34o	23o	64o	3,75	14,6	47,o	125	39	32		9,14	7,6o	o,3	12	6,o
177	32o	2oo	96o	3,51	14,1	41,2	116	4o	34			7,88	o,3		8,8

Kernhaltige Elemente

Die ersten Zellen,die in Erscheinung treten,sind die primitiven Erythroblasten.In einem Embryo von 6,5-8 mm Länge sind in 1 mm^3 ca 350000 enthalten.Zu Beginn der hepatischen Blutbildungsphase nehmen diese Zellformen zugunsten der Makronormoblasten schnell ab.Am Ende des 2.Fetalmonats machen die primitiven Erythroblasten nur noch 53 % aller Erythroblasten aus und sind im 4.Monat völlig verschwunden.

Alle roten Blutkörperchen sind zu Beginn der Schwangerschaft kernhaltig.Aber schon in der 6.Fetalwoche konnte T h o m p s o n 1951 (35) 0,1 % ungekernte Erythrocyten finden,dieser Wert steigt im Laufe der 7.Woche auf 0,5 % und erreicht am Ende der 8.Woche 9%..Einen gegenüber der 8.Woche um 60 % höher liegenden Anstieg läßt die 9.Woche erkennen,zu deren Ende 69 % kernlose rote Blutkörperchen ermittelt wurden.Während der weiteren Entwicklung nimmt der Wert langsamer zu und beträgt am Ende der 10.Woche 94 %,in der 11.Woche 97,8 % und in der 24. Woche 99,8 %.

Diese Zahlen sind in Abb.3 als Kurve dargestellt.

Fetale Polyglobulie

Die angeführten Zellzahlen sind Ausdruck einer fetalen Polyglobulie,deren Ursache bis heute noch nicht als geklärt betrachtet werden darf.

Lang anhaltender Sauerstoffmangel regt die Blutbildungsvorgänge an (41;42),und erhöhte Sauerstoffspannung hemmt sie (43). Von diesen Voraussetzungen ging man aus,als man für die Zunahme der fetalen Blutwerte eine intrauterine Hypoxie als Ursache ansah.Diese Annahme dürfte nicht ganz zutreffend sein,da sich die Sauerstoffsättigung des Fetalblutes während der Dauer der Schwangerschaft ändert. B a r c r o f t und Mitarbeiter 1940 (44) machten diesbezügliche Versuche an Rindern,Ziegen und Schafen und konnten bei den letzten die Beobachtung machen,daß am 100.Tag die Sauerstoffspannung in der Nabelvene 90 % beträgt,bis zur Geburt am 145.Tag laufend absinkt und in der letzten Woche nicht 50 % ausmacht. W a l k e r und T u r n =

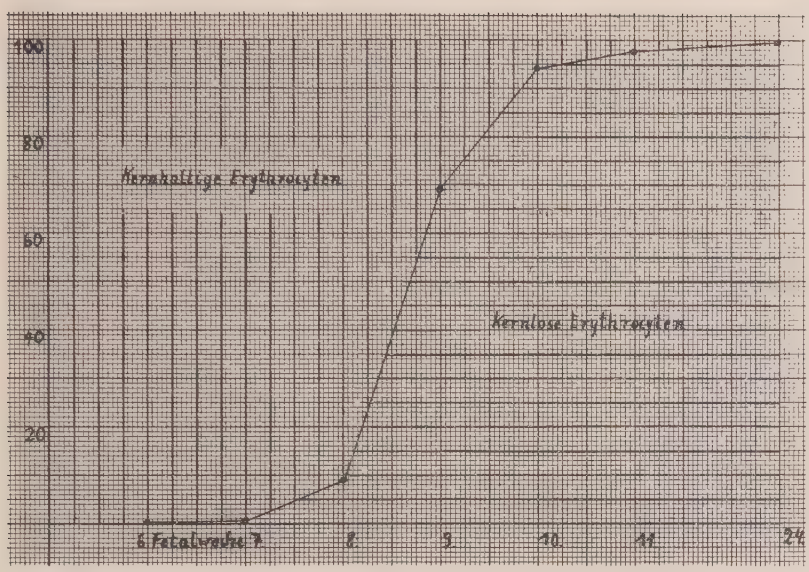

Abb. 3 Pränatales Verhalten der kernhaltigen zu den kernlosen Elementen (in % der Gesamtzahl der roten Blutzellen).

b u l l 1953 (45) konnten in neuester Zeit ähnliche Ergebnisse für den menschlichen Feten ermitteln.Bei einem 22 Wochen alten Feten liegt danach die Sauerstoffsättigung in der Nabelvene bei 75 %,nimmt dann ab und macht zur normalen Geburtszeit etwa 50 % aus.Allein H a s e l h o r s t und S t r o m b e r g e r 1932 (46) geben die Sauerstoffsättigung im Blut der Nabelvene vor Wehenbeginn zu nur 16 % an,wogegen B e l l 1928 (47), E a s t m a n 1930 (48) und S m i t h 1951 (39) die Angaben von W a l k e r und T u r n b u l l unterstreichen.Die ar= terio-venöse Differenz ist während der gesamten Entwicklung im Fetalblut größer als in dem des Erwachsenen,also muß der Fet das Sauerstoffangebot maximal ausnutzen. S m i t h ermittelte, daß 100 cm^3 umgelaufenen Fetalblutes 7 cm^3 Sauerstoff abgeben, Erwachsenenblut aber nur 4-6 cm^3.Weil jedoch nicht hinreichend bekannt ist,wie groß die mit Sauerstoff angereicherte Blutmenge

ist,die den Feten innerhalb einer bestimmten Zeit durchströmt, kann man aus diesen Angaben nicht ohne weiteres die Sauerstoffmenge entnehmen,die dem Feten während einer bestimmten Frist zur Verfügung gestellt wird.Wir sollten also der alten Theorie von der Hypoxie des Feten nur mit Zurückhaltung begegnen (7) !

Außerdem hält K ü n z e r es für sehr unsicher,daß der Sauerstoffsättigungsdefizit im Blut der Nabelvene,das im Verlauf der Schwangerschaft immer größer wird,die Erhöhung der fetalen Blutwerte mitbestimmt.In diesem Fall müßte der Sättigungsgrad des Nabelvenenblutes unmittelbar die Sauerstoffkapazität des fetalen Blutes beeinflussen,was W a l k e r und T u r n b u l l bejahen wollen,aus ihren Angaben aber nach der Ansicht von K ü n z e r nicht erhellt.Die Beobachtung,daß die Hb-und Erythrocytenwerte unreifer Kinder nicht niedriger sondern mindestens so hoch liegen wie bei Ausgetragenen (49;39;50),bedeutet ihm ein durchschlagendes Argument gegen die Auffassung der genannten Autoren.Darüberhinaus erhärten ganz neue Untersuchungen von D r e s c h e r diese Feststellungen auch für übertragene Kinder (11).Nach W a l k e r und T u r n b u l l soll dagegen die Sauerstoffsättigung bei diesen in der Nabelvene nur sehr niedrig sein.Der Fetus scheint eben auf eine Sauerstoffuntersättigung im Blut anders anzusprechen als Erwachsene oder Kinder.Nach den Ausführungen von K ü n z e r 1954 (7) könnte das mit einem besonderen Anpassungsvermögen des Feten zusammenhängen,wie ja auch beispielsweise seine Sauerstoffaufnahme durch die erhöhte Sauerstoffaffinität des fetalen Hb und die Abgabe an das Gewebe durch seine saure Gewebsreaktion erleichtert wird.

c) Das weiße Zellsystem

1.Allgemeines

Der Mensch besitzt zahlreiche Leukocytenarten oder -systeme: Basophile mit löslicher Granulation,Eosinophile,Neutrophile, Monocyten,Lymphocyten,Plasmazellen und Megakaryocytenplättchen, die sich in vieler Hinsicht ebenso stark voneinander unterscheiden wie von den Erythrocyten.Alle Leukocyten haben das gemeinsame Merkmal,daß sie kein Hb enthalten.Sie sind farblos, teilweise durch Lichtbrechung auch weiß und haben deshalb die Bezeichnung Leukocyten erhalten.

2.Verhalten im Verlauf der fetalen Entwicklung

In ganz frühen Stadien der fetalen Entwicklung fehlen Leukocyten ganz oder sind doch äußerst selten (4).Im 2.Fetalmonat (Embryonen von 12-18 mm Länge) sind bereits über 1000 in 1 mm^3 zu finden. 75 % dieser Zellen sind „Myeloblasten" (Jugendformen) und die übrigen Granulocyten (ausgereifte).Durch ihre positive Oxydasereaktion können im 2.Monat granulierte Leukocyten identifiziert werden.Außerdem sind sowohl in der Leber als auch im Dottersack Megakaryocyten auszumachen.Kleine Lymphocyten und die Monocyten des Erwachsenenblutes konnten nach den Angaben von W i n t r o b e 1951 (4) nicht nachgewiesen werden.Die Anzahl der Granulocyten wächst so,daß diese Zellen im 4.Fetalmonat sehr zahlreich vorhanden sind.

In der Milz,in der anfangs die Erythropoese die Leukopoese überwiegt,werden hauptsächlich Lymphocyten gebildet.Die kurz dauernde hämopoetische Tätigkeit der Thymus liefert außer Lymphocyten auch in geringerem Maße Myelocyten und definitive Erythroblasten.

Die Gesamtzahl der weißen Blutzellen steigt allmählich,und

zwar so,daß die Granulocyten stärker zunehmen als die jüngeren Elemente.Lymphocyten,die morphologische Ähnlichkeiten mit denen des Erwachsenenblutes aufweisen,treten nicht vor dem 4.Fetalmonat in Erscheinung,und die ersten Monocyten werden während des 5.Monats sichtbar.

Gegen Ende der Schwangerschaft fand R e t s c h 1948 (6) 0,8 % basophile Leukocyten,reichlich eosinophile Leukocyten,von den neutrophilen Formen hauptsächlich jugendliche Elemente,kaum 20 % Polynukleäre und etwa 5,3 % Monocyten.Die lymphocytären Elemente überwiegen.Das weiße Blutbild weist also vor der Geburt eine Linksverschiebung und Lymphocytose auf.

Die Gesamtleukocytenzahl in ihrem fetalen Verhalten ist in der Tabelle von W i n t r o b e auf S. 13 angeführt.

II.Postnatale Blutbildung

a) Allgemeines

Über die Einzelheiten der Blutwerte Neugeborener bestehen weitgehende Divergenzen in den Angaben zahlreicher Autoren,was einmal auf den unterschiedlichen Zeitpunkt der Blutentnahme,- die Werte verändern sich in den ersten Tagen nach der Geburt sehr schnell - 2.vom Zeitpunkt der Abnabelung und 3.vom Ort der Blutentnahme abhängig ist.Bei Neugeborenen fand man im Capillarblut höhere Werte als im Venenblut.

b) Das rote Zellsystem

Ort der Zellentstehung u. Morphologie

Träger der postnatalen Zellneubildung ist,wie schon aus dem oben Gesagten hervorgeht,das Knochenmark und zu Beginn noch in ganz geringem Ausmaße die Leber.Auch jetzt durchlaufen die Ery=

throcyten die morphologischen Reifungsstadien,die früher beschrieben sind.

Größe und Form

Das normale,ausgereifte rote Blutkörperchen stellt eine flache, bikonkave Scheibe dar,ihr Durchmesser beträgt in unfixiertem Zustand 8 μ,ihr größter Dickendurchmesser 2 μ und ihr Volumen 90 μ^3.Außerdem gibt es eine Anzahl von Formveränderungen sowohl durch äußere Einwirkungen als auch durch innerstrukturelle Gegebenheiten.

Über die Größe der Erythrocyten im Neugeborenenblut sind wir was die Mittelwerte für Durchmesser,Volumen und Dicke anbelangt recht gut unterrichtet.Nach S m i t h 1951 (39) ist der mittlere Durchmesser des Neugeborenenerythrocyten um 20 % größer als der der Erwachsenenzelle. T h o e n e s (zit.nach Künzer) hat für Durchmesser,Dicke und Volumen Mittelwerte angegeben, aus denen ersichtlich ist,daß zwar die Dicke konstant ist,Durchmesser und Volumen sich aber korrelativ zum Reifegrad der Neugeborenen verhalten,und zwar so,daß sie umso größer sind je jünger das Kind ist.

Das zur Geburtszeit große Erythrocytenvolumen von etwa 110 μ^3 zeigt schon bald eine leichte und während der ersten 2 Wochen starke Abnahme. S m i t h gibt folgende Werte dazu an :
Am Geburtstag 113 μ^3 im Nabelschnurblut
" " 110 "
" 1.-10. Tag 107 "
im 2.Monat 92 "
nach 1 Jahr 71 ".
Danach zeigt sich wieder ein Anstieg.

Mit Hilfe von Price-Jones-Kurven gelangen W e i c k e r 1953 (51) aufschlußreiche Untersuchungen über die Verteilung der Erythrocytendurchmesser.Die Kurven verdeutlichen die anfangs im Neugeborenenblut bestehende Makro-und Anisocytose und lassen nach 3 Monaten das Verschwinden der größten und kleinsten Zellformen aus dem Zirkulationsystem erkennen.

F r e e r k s e n 1937 (52),M o g e n s e n (zit.nach Hernber und H e r n b e r g 1941 (54) erhielten beim Neugeborenen sogar zweigipfelige Price-Jones-Kurven.Aus dieser Tatsache ist auf das Vorhandensein von 2 verschiedenen Erythroblastenreihe zu schließen.Die Leber dürfte als Entstehungsort für die größ ren und das Knochenmark als solcher für die kleineren anzuspr chen sein.Um die Existenz zweier Erythroblastenreihen aber al sicher hinstellen zu können,müßten außer dem Durchmesser wei= tere morphologische Kriterien diese einstweilige Vermutung be stätigen.

Hb-Typ

Während der Neugeborenenperiode finden sich nebeneinander fe= tales Hb und Erwachsenen-Hb und zwar so,daß,wie K ü n z e r und D r e s c h e r 1954 (11) feststellten,ein schneller Rückgang des fetalen Anteils sowohl bei reifen als auch bei nicht reifen Kindern zugunsten des Blutfarbstoffes vom Erwach senentyp zu beobachten ist.

Quantitatives Verhalten

Erythrocytenzahl

Bei der Geburt finden sich mit einer Erythrocytenzahl von 5,6 Mill.pro mm^3 im Capillarblut die deutlichen Anzeichen einer Polycythämie.Die Erythrocytenzahlen,die man im venösen Blut fand,liegen dagegen mit 4,72 Mill.pro mm^3 nicht höher als bei älteren gesunden Kindern.

Die von S m i t h (39) übernommene Tabelle gibt einen Über= blick :

Erythrocyten im Neugeborenenblut

(in Millionen)

Autor	Jahr	Anz.	Blut-Art	Durchschn.	Min.	Max.	Bemerkg.	Resultat
1. Sanford	1928	2oo	Capill., erste 6 Std.	5,8	5,2	8,o		Aus 48o Zählungen
2. Mitchell	1929	69	" , 8-12 "	5,68	4,12	8,23		konnten für das
3. Snelling	1933	2o	" , erste 8 "	6,2	4,7	7,9		Capillarblut
4. Merrit, Davidson	1933	73	" ,„erster Tag"	5,95	4,6	6,8		durchschnittl.
5. Andersen, Ortmann	1937	24	„Cutaneous" " "	5,23	4,o7	6,85	„very free	5,64 Mill. Ery-
6. Faxén	1937	17	Capill., erste 12 St.	5,78	-	-	flow" s.	throcyten pro
7. Washburn	1941	1o	" ,„Geburt"	5,92	4,7	7,1	Io unten	mm^3 errechnet
8. Wegelius	1948	67	" , erste 3o Min.	4,72	3,5	5,6	s.15 u.	werden
		48o		5,64				
9. Mugrage, Andresen	1936	4o	Nbschn.„während Puls."	°4,86	-	-		Aus 237 Zählun-
1o. Andersen, Ortmann	1937	19	Venös	°5,19	4,2	6,85	s. 5. ob.	gen errechn.
11. Guest u.a.	1938	34	Nbschn.	4,8	3,8	6,o		durchschnittl.
12. De Marsh u.a.	1941	33	"	°4,53	3,3	5,5		Erythrocytenzahl
13. Chuinerd u.a.	1941	2o	Venös, erst. Tag	4,66	-	-		= 4,8o Mill.
14. Findlay u.a.	1946	12	Nbschn.	4,2	3,o	5,7		pro mm^3 für das
15. Wegelius	1948	79	Venös	4,58	3,1	5,6	s. 8 ob.	venöse Blut.
		237		4,80				

°aus den Angaben der Autoren errechnet.

Alle zur Verfügung stehenden Zahlen sind die Resultate beträchtlicher Schwankungsbreiten. A n d e r s e n und O r t m a n n (zit.nach Smith) errechneten den Variationskoeffizienten der Erythrocytenzahl für den ersten Lebenstag zu 12 % gegenüber einem solchen Erwachsener von 3,5-7 %.Das Ergebnis von D i a m o n d 1944 (50), 5,6 Mill.Erythrocyten pro mm^3 ,stimmt mit den Angaben von S m i t h überein.

Kurze Zeit nach der Geburt nimmt die Erythrocytenzahl fast nach allen neueren Beobachtungen sowohl bei ausgetragenen als auch bei frühgeborenen Kindern vorübergehend zu.Die höchsten Werte sollen nach W e g e l i u s 1948 (56) etwa nach 2 Stunden gefunden werden.Andere Autoren Stellten sie erst nach 24 Stunden oder noch später fest (39).

Ob es sich bei diesem Anstieg um eine echte Zunahme der roten Blutzellen (56) handelt,oder ob die Ursache in einer Ausschwemmung aus Blutdepots oder in einem Abströmen von Blutplasma ins Gewebe (57),oder aber,wie S c h ä f e r 1952 (58) annimmt,in einer durch geburtstraumatische Aktivierung des HVL-Nebennierenrindensystems bewirkte Stimulierung der Blutbildungsvorgänge zu suchen ist,konnte bisher nicht geklärt werden.

Nach den ersten Lebenstagen nehmen die Erythrocytenzahlen über Wochen hinweg ab.Nach S m i t h bis in die 6.-9.Woche,nach K ü n z e r , sowie B l a c k f a n und D i a m o n d , L e i c h s e n r i n g 1952 (39;7;50;59) u.a. sogar bis zur 8.-12.Woche. C h u i n a r d (zit.nach Smith) gibt für den während der ersten 10 Tage zunächst langsamen Abfall folgende Zahlen an :

Am 1. Tag : 4,65 Mill.pro mm^3
" 5. " : 4,57 " " "
" 10. " : 4,27 " " ".

Nach 14 Tagen fallen die Werte so schnell,daß nach einem Monat nur noch 3-4 Mill.Erythrocyten in 1 mm^3 vorhanden sind.Sie fallen umso stärker ab je geringer das Geburtsgewicht ist (50).

Die Zahl der roten Blutzellen ist am Ende der ersten Lebenswoche noch höher als zur Zeit der Geburt und liegt nach 2 Wochen kaum unter dem Geburtswert (39).

nreife Zellelemente

Die Zahl der unreifen Erythrocyten liegt anfangs noch ziemlich hoch, sinkt dann aber relativ rasch ab. Im Nabelschnurblut wurden noch 7 kernhaltige Erythrocyten pro 100 Leukocyten gefunden und am Ende des ersten Tages nur mehr 1-2 (39).

Die Retikulocytenzahl beträgt zur Zeit der Geburt 5-6 % berechnet auf Erythrocyten, steigt dann an, bleibt vom 2.Tag an unverändert und sinkt nach dem 7.Tag auf 1 % (39). Abweichend hiervon berichtet de C h a s t o n a y 1951 (61), daß die Retikulocytenzahl nach der Geburt absinke und sich gegen Ende der ersten Woche auf ein Niveau einstelle, das etwa dem älteren Kind mit 8-9 °/oo entspräche. Nur zwischen der 4. und 24. Lebenswoche seien die Werte mit 13 bzw. 11 °/oo leicht erhöht.

Frühgeburten weisen nach der 3.-4. Lebenswoche einen starken Retikulocytenanstieg auf, der das 5-20 fache des Ausgangswertes ausmacht und zwischen der 9. und 11. Woche seinen Höhepunkt erreicht. Anschließend erfolgt ein allmählicher Abfall.- Schon bei der Geburt haben unreife Kinder höhere Werte, etwa 50 °/oo (7).

Hb-Gehalt

Direkt nach der Geburt nimmt die Hb-Konzentration in stärkerem Maße als die Erythrocytenzahl zu (39). Bereits nach der 2.Stunde vermehrt sich das Hb um etwa 20 % (56). C h u i n a r d und W a u g h (zit. nach Smith) fanden in 2 Untersuchungsreihen während der ersten 10 Lebenstage eine anfängliche Zunahme des Hb um „einige Zehntel-Gramme", dann eine beständige Steigerung bis etwa zum 4.Tag, wonach ein deutliches Absinken festzustellen war, das in der 2.Woche noch auffallender erschien und bis zum 2.-3. Monat fortwirkte.

In der Tabelle von S m i t h sind die Ergebnisse verschiedener Autoren betreffend den Hb-Gehalt im Capillarblut und im Nabelvenenblut angegeben :

Hämoglobingehalt im Neugeborenenblut

(in g pro 1oo cm^3)

Autor	Jahr	Anz.	Blut-Art	Durchschn.	Min.	Max.	Bemerkg.	Resultat
1. Sanford	1928	2oo	Capill., erste 6 Std.	18,8	14,4	23,o		Aus 526 Zählungen errechneter mittl. Durchschn. gehalt = 19,85 . Für Capill.- Blut
2. Mitchell	1929	69	" , 8 - 12 "	°16,6	°12,3	°21,o		
3. Snelling	1933	2o	" , erste 8 "	°2o,1	-	-		
4. Merrit,Davidson	1933	73	" , erst. Tag	°23,4	17,o	27,5		
5. Mc Kay	1933	62	" , erste 24 St.	°22,6	-	-		
6. Andersen,Ortmann	1937	14	„Cutaneous"erst. Tag	°19,o	15,o	22,1	s.11 unt.	
7. Faxén	1937	16	Capill., erste 12 St.	23,2	-	-		
8. Wegelius	1948	48	" , " 3o Min.	°2o,2	°13,5	°24,6	s.17 unt.	
9. Oettinger,Mills	1948	24	" , " Stund.	2o,3	15,2	25,7	s.18 unt.	
		526		19,85				
1o. Mugrage,Andresen	1936	4o	Nbschn.während Pulsat.	17,14	-	-		Aus 277 Zählungen errechn. mittl. Durchschn. gehalt = 17,o für d.venöse Blut.
11. Andersen,Ortmann	1937	19	Venös, erster Tag	°16,3	12,7	24,o	s. 6 oben	
12. Guerst u.a.	1938	34	Nbschn.	17,9	13,o	22,o		
13. Waugh u.a.	1939	52	"	15,36	-	-		
14. De Marsh u.a.	1941	33	"	°15,8	12,5	19,5		
15. Chuinerd u.a.	1941	2o	Venös, erster Tag	°17,2	-	-		
16. Findlay u.a.	1946	12	Nbschn.erste 3o Min.	°17,8	°15,5	°2o,o		
17. Wegelius	1948	43	Venös	°19,1	°13,7	°24,6	s. 8 oben	
18. Oettinger,Mills	1948	24	" erste Std.	16,7	13,o	2o,1	s. 9 "	
		277		17,o				

° nach den Angaben der Autoren errechnet.

R e t s c h 1948 (6) gibt den durchschnittlichen Hb-Gehalt im Nabelschnurblut mit 100,5 % an,wobei er die Werte der weiblichen Neugeborenen um etwa 3 % tiefer als die der männlichen gefunden haben soll.
Der Hb-Gehalt beträgt bei der Geburt je nach dem Ort der Blutentnahme 17,0 bzw.etwa 20 g pro 100 cm^3 Blut.

Der durchschnittliche Hb-Gehalt der Einzelzelle verhält sich wie ihr Volumen und beträgt nach S m i t h bei der Geburt 37,5 Mikro-mikrogramm,zwischen dem 1.und 10.Tag 36,7 ,im 2.Monat 32 ,nach einem Jahr 23 Mikro-mikrogramm und steigt danach wieder an.

Die niedrigsten Hb-Werte dürften nach K ü n z e r (7) im 2. bis 3.Monat gefunden werden und meist zwischen 10,4 und 12 g pro 100 cm^3 liegen.
Abb. 4 gibt das postnatale Verhalten von Erythrocyten und Hb-Gehalt wieder.

Hämatokrit

Der Hämatokrit beträgt bei der Geburt 46-60 % (39),nimmt post partum 1-2 Tage lang zu und sinkt dann bis auf 35 % im 3.Lebensmonat.

rsache der ämisierung

Die sogenannte Anämisierung im 1.Trimenon kann durch mangelhafte Neubildung,durch gesteigerten Abbau oder durch beide Vorgänge gleichzeitig bedingt sein. A n s e l m i n o und H o f f m a n n 1931 (63) glaubten an die erste Möglichkeit, sowie auch L u c a s und D e a r i n g schon 1921 (64). Die Theorie von der ungenügenden Neuproduktion vertreten V a h l q u i s t 1941 (57), F i n d l e y 1946 (40), G a i r d n e r 1952 (65) u.a. K ü n z e r kommt auf Grund eingehender Beobachtungen zu der Überlegung,daß die überwiegende Zahl aller Untersuchungen keinen Anhaltspunkt für die Annahme einer mangelhaften Tätigkeit des Knochenmarks in den ersten 3 Monaten gibt,daß im Gegenteil das Verhalten der Erythrobla-

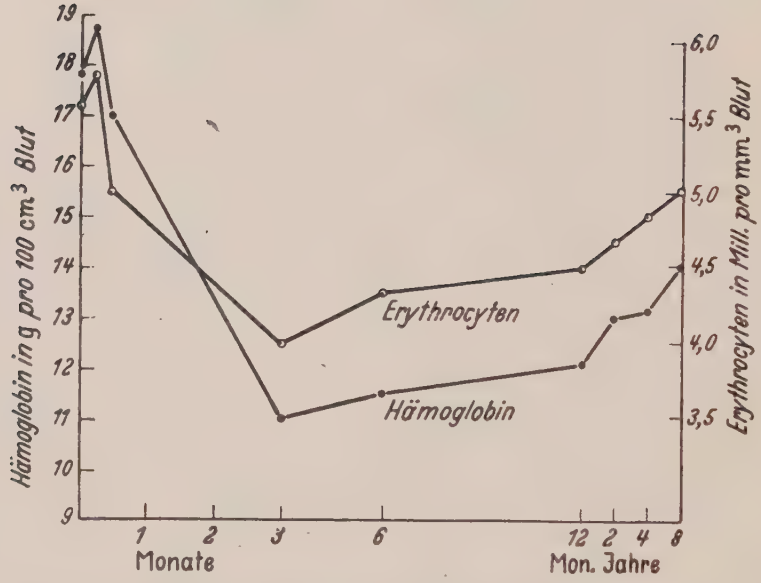

Abb.4 Verhalten von Erythrocyten und Hb in den verschiedenen Lebensaltern.(Nach K.D.Blackfan und L.K.Diamond : Atlas of the Blood in Children 1944).

sten und der Retikulocyten für eine erhöhte Neubildungsleistung spricht.Andererseits liegen die Mauserungsindices (7) ,insbesondere bei Frühgeborenen,so hoch,(bei jungen Säuglingen zwischen 12,5 und 38,5 im Gegensatz zum Erwachsenen 10,3 bis 22,8) wie im späteren Leben nicht mehr.Also liegt ein gesteigerter Abbau sowohl des relativen wie auch des absoluten Blutzellbestandes vor.Es fragt sich noch,in wieweit das Körperwachstum - besonders Frühgeborener die Abnahme der Blutwerte beeinflußt.
K ü n z e r (7) schreibt den Abbauvorgängen die vorherrschende Rolle zu,die je nach dem Reifegrad der Kinder graduelle Unterschiede aufweisen.Bei ausgetragenen Kindern lösen sie keine nennenswerten Kompensationsmaßnahmen der Erythropoese aus,weil

hier die Anämisierung anscheinend nicht über den physiologischen Rahmen hinausgeht.Frühgeburten hingegen zeigen in der Regel stärkere Neubildungsvorgänge,die dem Ausmaß der Reduktion der Blutwerte proportional sind.Frühgeborene dürften eine größere Anzahl schneller mausernder Zellen besitzen und diese auch in postfetaler Zeit in größerem Umfang bilden (7).

Färbeindex

Aus der Zahl der Erythrocyten und dem Hb-Gehalt wird der Färbeindex berechnet.
Mit zunehmender Erythrocytenzahl steigt in den Entwicklungsmonaten der Fetalzeit auch der Hb-Gehalt.Wie bereits an früherer Stelle erwähnt,werden im 9.Fetalmonat Werte um 16 g Hb = 100 % und ein Färbeindex von 1,1 angegeben (6).Im Nabelschnurblut soll er 1,05 betragen.R e t s c h 1948 (6) berichtet,daß,da die Erythrocytenzahl bei früh abgenabelten Kindern sehr niedrig ist und der Hb-Wert etwa 90 % beträgt,der Färbeindex 1,27 ausmache. Die Angaben von P é h u 1937 (66), R a s i 1939 (67) und S t o e c k e l 1949 (68) schwanken um 1 .

S m i t h und andere neuere Autoren geben für den Färbeindex keine Werte an,weil die Angabe des Hb-Gehaltes des Einzelerythrocyten für wissenschaftlich zuverlässiger gehalten wird.

ttigungsindex

Den Sättigungsindex,Das ist der Quotient aus Hb-Gehalt und Zellvolumen,beschreiben H a d e n , R u s s e l und F r a n k 1924 (69) mit 0,99 % als ungefähr normal.Das besagt,daß der tatsächliche Hb-Gehalt in der Volumeinheit der Zelle der gleiche ist wie beim Erwachsenen.Es bestehen keine quantitativen Veränderungen an den roten Blutkörperchen aber eine gleichmäßige Vergrößerung ihres Volumens (39).

Osmotische Resistenz

Die Angaben,die die relative Fragilität der Neugeborenenerythrocyten betreffen,sind noch nicht zufriedenstellend (39).
W a u g h und Mitarbeiter (zit.nach Smith) besprechen eine Literatur,die ungefähr 15-20 Untersuchungen umfaßt.Die Mehrzahl von diesen ließ auf eine mäßige Resistenzerhöhung gegenüber Salzlösungen schließen.In 5 Fällen wurde Erwachsenen gegenüber kein Unterschied festgestellt.

Eigene Versuche von W a u g h (zit.nach Smith) ergaben,daß die Fragilität zur Zeit der Geburt gleich der von Erwachsenenerythrocyten ist,während der nächsten 4 Tage abnimmt und danach zum normalen Erwachsenenwert zurückkehrt.Während der ersten 9 Tage konnte bei Durchschnittserythrocyten weder eine Verringerung der Resistenz bemerkt,noch irgendetwas neonatale Eigentümlichkeiten Betreffendes aufgeklärt werden,abgesehen von der Anisohämolyse,die man als eine „abnorme Resistenzbreite" beschreibt.So findet man eine gewisse Anzahl von Zellen, die ungewöhnlich resistent und andere,die abnorm fragil sind.

F i n d l e y (zit.nach Smith) fand im fetalen Bltu eine leicht erhöhte Fragilität der Erythrocyten;aber eine verminderte nach der normalen Geburt.

Lebensdauer Man nimmt heute allgemein an,daß die Lebensdauer der roten Blutkörperchen 120 Tage beträgt.Bei kürzerer Lebensdauer liegt eine hämolytische Störung vor.Zwei grundsätzlich verschiedene Ursachen sind für einen beschleunigten Erythrocytenabbau verantwortlich zu machen : 1.ein endogener,innerstruktureller Faktor, 2.exogene Faktoren wie z.B.Serumbestandteile von Antikörpercharakter.

M o l l i s o n 1951 (70) verglich die Zerstörung von Zellen aus dem Placentablut zur Zeit der Geburt mit jener von Erwachsenenzellen,nachdem beide in das Zirkulationssystem von normalen Neugeborenen übertragen worden waren.Seine Ergebnisse bedeuten eine weitere Bestätigung der ungewöhnlichen Resistenzbreite.
Während der ersten Tage nach einer solchen Transfusion verschwanden die placentaren oder Nabelschnurerythrocyten schneller aus dem Kreislauf des Empfängers als die Erwachsenenzellen. Dies mag jedoch auf einer Zerstörung der fragileren Elemente beruhen,denn nach den ersten Tagen verhielt sich die Zerstörung der übrigen placentaren Erythrocyten parallel der von den Zellen Erwachsener.M o l l i s o n bemerkt dazu,daß das rasche Verschwinden sich auf die makrocytären Zellformen beziehen dürfe.

Diese Feststellungen bestärken die Vermutung vom Vorhandensein zweier verschiedener Erythrocytensysteme während und kurz nach der Geburt,die sich -außer durch die an früherer Stelle erwähnten Merkmale- noch durch eine verschiedene Resistenz unterscheiden.

H e d e n s t e d t und V a h l q u i s t 1948 (71) übertrugen Elliptocyten auf Neugeborene und fanden ihre Überlebensdauer gleich der im Blute älterer Kinder.Auch die Erythrocyten Erwachsener überleben im Neugeborenenblut normal lange.Diese Beobachtungen machen innerstrukturelle Eigenheiten der Zelle als Ursache für den erhöhten Untergang der Neugeborenenerythrocyten wahrscheinlich.

Darüberhinaus müssen die Theorien von R o u s 1923 (73) auf der einen und P o n d e r 1951 (74) auf der anderen Seite erwähnt werden. R o u s glaubt an einen mechanischen Verschleiß der Membran und P o n d e r an Alterungsvorgänge im zellinneren Fermentsystem.Neuerdings konnten G o l d b l o o m und Mitarbeiter (75) die mechanische Resistenz von Neugeborenenerythrocyten prüfen und dabei feststellen,daß sie deutlich herabgesetzt ist. J o n e s und Mc C a n e 1949 (76) konnten ausgeprägte Minderleistungen der Fermentsysteme nachweisen.In die gleiche Richtung gehen die von K ü n z e r und S c h n e i d e r 1953 (77) durchgeführten Untersuchungen über die Aktivität der glykolytischen Fermentsysteme,die in den Erythrocyten des Nabelschnurblutes deutlich herabgesetzt ist.Außerdem sprechen neue von K ü n z e r , A m b s und S c h n e i d e r 1954 (78) durchgeführte Versuche für einen herabgesetzten Oxydationsschutz der Neugeborenenzellen.

c) Das weiße Zellsystem

Basophile

Die basophilen Leukocyten werden im Verlauf der extramaternalen Entwicklung geringer.Nach Angaben von R e t s c h 1948 (6) machen sie (im Fetalblut 0,8 % und) einige Zeit nach der Geburt

nur noch 0,2-0,3 % aus.

Eosinophile

Ähnlich verhalten sich die Eosinophilen,die nach der Geburt bi etwa zum 10.Tag abnehmen,um dann entsprechend dem Ansteigen de Lymphocytenwerte wieder ausgeprägter zu werden,was R e t s c mit der lymphocytär-eosinophilen Heilphase des Erwachsenen ver gleicht.Untergewichtige und schlechter gedeihende Neugeborene erreichen nach seinen Angaben selten mehr als 3 % Eosinophile. Auch als Frühsymptom der exsudativen Diathese soll Eosinophili beobachtet worden sein. N o t o 1941 (79) beschreibt einen Fal von Erythroblastenanämie bei einem 13 Tage alten männlichen Säugling,der 4 % Eosinophile aufwies.

Neutrophile

Die neutrophilen Zellen erfahren nach der Geburt eine Anreiche rung und zwar zunächst der unreifen Formen,-Linksverschiebung im Sinne von A r n e t h - später jedoch entsprechend der Po lynukleose der stab-und segmentkernigen.Die neutrophile Anrei cherung beläuft sich nach R a s i 1939 (67) auf 71,4 %. R e t s c h fand bei Erstgeborenen eine starke Betonung der stab-und segmentkernigen,bei männlichen Neugeborenen eine stär kere Betonung der neutrophilen Zellen überhaupt; jedoch wiesen Neugeborene mit schlechter Gewichtskurve weniger als 8 % stab kernige und geringe Linksverschiebung auf.

Monocyten

Die Monocytenwerte steigen ebenfalls im Anschluß an die Geburt an (39) und erreichen am 5.Lebenstag ihr Optimum mit 10 % (6). Sie fallen dann langsam auf Normalwerte ab,wobei noch bemer kenswert ist,daß Monocytenwerte von 15-20 % am 5.Tag post par tum keine Seltenheit sind.Mit der monocytären Abwehrphase scheint eine Zellmauserung des weißen Blutbildes einherzugehen, da zu diesem Zeitpunkt auf 100 ausgezählte Leukocyten ein Gip felwert von 3,3 Gumprecht'scher Kernschatten errechnet wurde.

Lymphocyten

Direkt post partum zeigen auch die lymphocytären Elemente einen Abfall,nehmen aber bald wieder zu.Im Nabelschnurblut machen sie nur 32 % aus (6),stellen aber am 10.Lebenstag mit 49,1 % be reits die stärkste Zellformation des weißen Blutbildes dar.

Analoge Ergebnisse wurden von R a s i 1939 (67) und M i z u n o 1939 (80) gefunden.Nach van C r e v e l d 1932 (81), G i e r t h m ü h l e n und J e s s 1927 (82) sollen die Werte Frühgeborener höher ligen als bei ausgetragenen Kindern.Dagegen schreibt S m i t h (39) ,daß die Zahl der weißen Blutkörperchen bei Frühgeborenen gewöhnlich etwas unter der Ausgetragener liege und der Lymphocytenanstieg bei den Erstgenannten später beginne.

lasmazellen Plasmazellen werden bei L i p p m a n n (83) erwähnt,der sie in der postnatalen Phase verstärkter Blutzellenproduktion gefunden hat.

Die Angaben sämtlicher Autoren machen deutlich,daß das weiße Blutbild vor und nach der Geburt Verschiebungen erfährt.Die Werte der myelogenen Elemente ,die in der letzten Fetalzeit unter den Lymphocytenzahlen liegen,erfahren kurz nach der Geburt einen erheblichen Anstieg,und zwar vorwiegend der unreifen Formen.Es besteht also post partum eine hochgradige Leukocytose und Linksverschiebung,an der in erster Linie die neutrophilen Formen beteiligt sind.Das Überwiegen der myelogenen über die lymphocytären Elemente verleiht dem Blutbild des Neugeborenen sein charakteristisches Gepräge.Danach treten zwei Vorgänge in den Vordergrund.Der eine ist der rapide Abfall der Gesamtzahl der weißen Zellen,und der andere der allmähliche Anstieg der Lymphocyten.Nach 7 Tagen hat der Neugeborene ungefähr halb so viele weiße Zellen im zirkulierenden Blut wie bei der Geburt, und den größten Sektor nehmen die Lymphocyten ein (39).Ebenso verschwindet die Linksverschiebung allmählich.Die unreifen Formen machen denen reiferer Stadien im Sinne einer Polynukleose Platz. R a s i (67) spricht sogar von einer Rechtsverschiebung.

Als Ursache für die Leukocytose und Linksverschiebung hält B a y e r 1932 (84) hormonale Einflüsse für wahrscheinlich,muß aber zugeben,daß im Tierversuch keine eindeutigen Veränderungen des Blutbildes durch Hormonbehandlung erzielt wurden.Da aber

CO_2-Anreicherung der Atemluft im Tierexperiment Linksverschie bung und Leukocytose erzeugte,sieht er als weiteren Faktor,de vielleicht ursächlich für die Blutbildveränderungen in Betrac kommt,den „vermeintlichen" O_2-Mangel der letzten Fetalzeit an

G i e r t h m ü h l e n und J e s s 1927 (82) wollen für di Linksverschiebung Stoffwechselprodukte verantwortlich machen, die placentar auf das Kind übertragen werden und auf dessen Blutbildung in bestimmtem Sinne einwirken.Die Linksverschiebu im mütterlichen Blut sei nämlich unmittelbar nach der Geburt hochgradiger als die des kindlichen Blutes.

Thrombocyten

Obgleich keine grundlegenden Abnormitäten der Blutzellen oder bedeutende Störung der Blutungszeit vorliegt,weist die Blutge rinnung des Neugeborenen verschiedene Besonderheiten auf.Die Gerinnungszeit und noch mehr die Prothrombinzeit sind bei der Geburt leicht verlängert und erfahren während des 2.-4.Lebens tages eine weitere Verlängerung.

Die Angaben der einzelnen Autoren über die Blutplättchen bei Neugeborenen weichen ziemlich stark voneinander ab.Die Ergeb= nisse von L i p p m a n n (83) lassen den transitorischen An stieg in den ersten Lebenstagen bei den Thrombocyten in Gegen satz zu den andern Zellarten vermissen.Dagegen deuten die von F a r n o s 1926 (85) erwähnten Thrombocytenzahlen auf eine Steigerung im Verlauf der ersten Lebenswoche hin.

B e n h a m o u 1931 (86) fand in seinen Untersuchungen eine beträchtliche Vermehrung der Plättchen nach den Mahlzeiten un glaubt,daß die Differenzen der verschiedenen Autoren teils durch verschiedene Technik,teils durch Verdauungseinflüsse be dingt seien.

Das morphologische Bild der Thrombocyten Neugeborener wird im Gegensatz zu dem der Erwachsenen als sehr polymorph beschrieb (85).Regenerative Formen seien in den ersten Tagen besonders zahlreich.Bei enteralen und parenteralen Infektionen wiesen d

Blutplättchen eine Verminderung auf,auch bei solchen,die das Allgemeinbefinden nicht störten.Auffallend stark sei der Abfall bei Dyspepsie.

J a r c h o 1930 (87) erwähnt bei pathologischen Fällen nicht nur quantitative sondern auch qualitative Veränderungen und kommt damit der Ansicht von L e s l i e 1936 (88) nahe.Danach zeigen sich während der ersten 10 Lebenstage in qualitativer Hinsicht beträchtliche Unterschiede.Die Resistenz der Plättchen steigt in den ersten 4 Tagen an,um dann bis zum 10.Tag wieder abzufallen.Parallel damit steigt und fällt die Gerinnungszeit. Die Kurve der Gerinnungszeit steigt im plättchenfreien Plasma bis zum 3.Tag steil an (von 21 auf 55 Min.),im natürlichen Plasma weniger (von 19 auf 24 Min.) und sehr wenig in einem plättchenreichen Plasma (von 8 auf 12 Min.).Die Gerinnungszeit am 10.Lebenstag war in allen 3 Plasmasorten kürzer als am ersten Tag (9 , 16 , 5 Min.).

S m i t h (39) gibt an,daß die kurze Hypoprothrombinämie des Neugeborenen verhindert werden kann,indem man der Mutter 2-4 mg Vitamin K oder dem neugeborenen Kind 1-2 mg Vitamin K gibt. Es dürfte also die lange Gerinnungszeit auf einen Mangel an Vitamin K zurückzuführen sein.

Zusammenfassung

Im Vorliegenden wurde der Versuch unternommen, an Hand der zugänglichen Literatur einen Überblick über die Entwicklung und das Verhalten von Blutzellen beim Feten und Neugeborenen zu geben.

Wir unterscheiden während des fetalen Lebens 3 Blutbildungsphasen, denen jeweils ein spezifisches Hb zu entsprechen scheint, die mesoblastische, die hepatolienale und die medulläre. Nach der Geburt finden sich zunächst noch einige Blutbildungsnester in der Leber, aber dann ist das Knochenmark die alleinige Blutbildungsstätte, die nur in pathologischen Fällen von den „jungen" Bildungsstätten wieder unterstützt werden kann.

Der fetale und der Erwachsenentyp des Hb laufen nach der Geburt zunächst nebeneinander her, aber ungefähr nach 3 Monaten ist unter normalen Verhältnissen nur noch der Erwachsenentyp zu finden.

Im weißen Blutbild findet sich während und nach der Geburt ein Abfall der lymphocytären und starkes Überwiegen der myelogenen Elemente. Innerhalb eines Monats etwa hat sich die überstürzte Produktion einreguliert. Unreife Formen sind abgesehen von pathologischen Zuständen nur noch in den seltensten Fällen nachweisbar. Das Blutbild des Kindes hat sich dem der Erwachsenen angeglichen.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen , Herrn Prof.Dr. STRÜDER für die Möglichkeit , an seiner Klinik zu arbeiten und Herrn Priv.-Doz. Dr. W. KÜNZER für die freundliche Überlassung des Themas ergebenst zu danken . Desgleichen danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. KÜNZER für seine vielen wertvollen Hinweise bei der Abfassung dieser Arbeit. Für die freundliche Übernahme des Korreferates bin ich Herrn Prof. Dr.Dr.E. WÖHLISCH zu besonderem Dank verpflichtet.

Autorenverzeichnis :

1. Maximow,A.: In Moellendorf,Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen.Bd.II.Berlin:Julius Springer 1927.-

2. Gilmour,J.R.: J.of Path. 52 , 25 (1941).-

3. Knoll,W.: Die embryonale Blutbildung beim Menschen.St.Gallen: Zollikofer & Co. 195o.-

4. Wintrobe,M.M.: Clinical Hematology.Philaldelphia: Lea & Febiger 1951.-

5. Sandoz A.-G.: Haematologische Tafeln Sandoz.Nürnberg 1952.-

6. Retsch : Zbl.f.Gyn. 7o/2 , 248 (1948).-

7. Künzer,W.: Mschr.Kinderheilk.(im Druck).-

8. Ehrlich,P.: In Ehrlich u.A.Lazarus,Die Anämie,Abt.1 Wien 188o ; Abt.2 Wien 19oo.-

9. Wintrobe,M.M.and H.B,Shumacker,jr.: J.Clin.Invest. 14 , 837 (1935).-

1o. Jones,O.P.and A.Smith: Blood 5 , 499 (195o).-

11. Drescher,H.u. W.Künzer: Klin.Wschr.(im Druck).-

12. Körber,E.: Über Differenzen des Blutfarbstoffes.Inaug.-Diss. Dorpat 1866.-

13. von Krüger,F.: Z.Biol. 24 , 318 (1887).-

14. Wakulenko,J.L.: Arbeiten aus dem medizinisch chemischen Laboratorium der Universität Tromsk 2 , 1 (191o).-

15. Beaven,G.H.,H.Hoch and E.R.Holiday: Biochemic.J. 49 , 374 (1951).-

16. Jones,O.P.: Arch.of Path. 35 , 752 (1943).-

17. Dacie,J.V.and J.C.White: J.Clin.Path. 2 , 1 (1949).-

18. Langley,F.A.: Arch.Dis.Childh. 26 , 64 (1951).-

19. Künzer,W.u.G.Breuninger: Z.Kinderheilk. 71 , 415 (1952).-

2o. Haurowitz : Z.Physiol.Chem. 232 , 125 (1935).-

21. Künzer,W.: Mschr.Kinderheilk. 1oo , 149 (1952).-

22. Bischoff,H.: Mschr.Kinderheilk. 31 , 228 (1926).-

23. Wundt,N.: Z.Kinderheilk. 43 , 297 (1927).-

24. Barcroft: zit.nach Künzer

25. Grainick,S.: Blood 5 , 4o4 (1949).-

26. Drabkin,D.: Physiol.Rev. 31, 345 (1951).-

27. Shemin,D.,D.Rittenberg: J.of Biol.Chem. 166 , 627 (1946).-

28. Casperson,T.: in Symposia of the Society for Experimental Biology,No.1. Nucleic Cambridge University Pen. 1946.-

29. Theorell,B.: Studies on the Formation of Cellular Substances during Blood-cell Production.Acta med.scand. (Stockh.) Suppl. 2oo 129 , (1947).-

3o. Chernoff,A.J.and K.Singer: Pediatrics 9 , 469 (1952) und Blood 7 , 47 (1952).-

31. Fieschi : Erg.inn.Med. 59 , 382 (194o).-

32. Nizet,A.: Acta med.scand.(Stockh.) 124 , 59o (1946).-

33. Ungericht,M.: Fol.haemat.(Lpz.) 6o , 145 (1938).-

34. Smith : zit.nach Wintrobe.-

35. Thompson,E.L.: Anat.Rec. 3 , 317 (1951).-

36. Buzzi,B.: Boll.Soc.ital.Pediatr. 1 , 4o5 (1932) Ref.Zbl.Kinderheilk. 27 , 588

Riv.ital.Ginec. 13 , 549 (1931) Ref.Ber.Gynäk. 22 , 459.-

37. Wintrobe,M.M.: Amer.J.Anat. 58 , 313 (1936) Ref.Zbl.Kinderheilk. 32 , 494.-

38. Martius : Lehrbuch der Geburtshilfe.Stuttgart:Georg Thieme (1948).-

39. Smith,C.A.: The Physiology of the Newborn Infant.Springfield Ill.Charles C.Thomas Publisher 1951.-

4o. Findley,L.: Arch.Dis.Childh. 21 , 195 (1946)

41. Merino,C.: Blood 5 , 1 (195o).-

42. Frey,J.u.H.Jochmann: Klin.Wschr. 1948 , 728.-

43. Dreyfus,C.: Bull.Fédérat.Soc.Gynéc.et Obstétr. 4 , 27o (1951).-

44. Barcroft,J.,J.A.Kennedy and M.F.Mason: J.of Physiol. 97 , 347 (194o).-

45. Walker,J.and E.P.N.Turnbull: Lancet 1953 , 312.-

46. Haselhorst,G.u.K.Stromberger: Z.Geburtsh. 1o2 , 16 (1932).-

47. Bell,W.B.,B.Cunningham et al.: Brit.Med.J. 1 , 126 (1928).-

48. Eastman,N.J.: Bull.Hopkins Hosp. 47 , 221 (193o); 5o , 39 (1932).-

49. Küster,F.: Z.Kinderheilk. 65 , 591 (1948).-

5o. Blackfan,K.D.and L.K.Diamond: Atlas of the Blood in Children. New York: Commonwealth Fundation 1944.-

51. Weicker,H.,J.Wagner,A.Guttman,F.Krieger,H.Lorey u.H.von Zimmermann: Acta paediatr.(Stockh.) 1o , 5o (1953).-

52. Freerksen,E.: Klin.Wschr. 1937 , 1238.-

53. Mogensen : zit.nach Hernberg.-

54. Hernberg,C.A.: Nord.Med.Stockh. 1941 , 2599 .-

55. Andersen und Ortmann : Acta med.Scand.93 , 41o (1933).-

56. Wegelius,R.: Acta paediatr.(Stockh.) Suppl. 4 35 , (1948).-

57. Vahlquist,B.C.: Acta paediatr.(Stockh.) Suppl. 5 28 ,(1941).-

58. Schäfer,K.H.: 52.Tagg.Dtsch.Ges.Kinderheilk.,Bayreuth 1952.-

59. Leichsenring,J.M.,L.M.Norris and M.L.Halbert: Amer.J.Dis. Childr. 84 , 27 (1952).-

60. Chuinard : Zit.nach Smith.-

61. de Chastonay,E.: Helvet.paediatr.Acta 6 , 257 (1951).-

62. Waugh,T.R.,F.T.Merchant and G.B.Maughan: Amer.J.Med.Sci. 198 , 646 (1939).-

63. Anselmino,K.J.u.F.Hoffmann: Arch.Gynäk. 143 , 477 (1931) 147 , 69 (1931).-

64. Lucas,W.P.and B.F.Dearing: Amer.J.Dis.Childr. 21 , 96 (1921).-

65. Gairdner,D.: Zit.nach Künzer.-

66. Péhu,M.,Noel,Pigeaut: Sang 11 , 1 (1937).-

67. Rasi,F.: Riv.Clin.pediatr. 36 , 430 (1938)
Ref.Zbl.Kinderheilk. 35 , 374
Riv.Clin.pediatr. 37 , 711 (1939)
Ref.Zbl.Kinderhelk. 37 , 337.-

68. Stoeckel : Lehrbuch der Geburtshilfe.Jena:Gustav Fischer

69. Haden,Russel,Frank: Amer.J.Dis.Childr. 28 , No.4 458 (1924).-

70. Mollison,P.L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine. Oxford 1951.-

71. Hedenstedt,S.u.B.Vahlquist: Acta paediatr.(Stockh.) 35 , 355 (1948).-

72. Hoffbauer,H.u.H.J.Pettenkofer: Dtsch.med.Wschr.1953 , 214.-

73. Rous,P.: Physiol.Rev. 3 , 75 (1923).-

74. Ponder,E.: Blood 6 , 559 (1951).-

75. Goldbloom,R.B.,E.Fischer,J.Reinhold and D.Yi-Yung Hsia: Blood 8 , 165 (1953).-

76. Jones,P.E.and R.A.Mc Cane: Biochemic.J.45 , 464 (1949).-

77. Künzer,W.u.D.Schneider: Acta haematol.(Basel) 9 , 346 (1953).-

78. Künzer,W.E.Ambs u.D.Schneider: Noch unveröffentlichte Untersuchungen.-

79. Noto,C.: Pediatria Riv. 49 ,6o8 (1941);ref.Ber.Gynäk.44,928.-

8o. Mizuno,M.: Mitt.jap.Ges.Gynäk. 34 , H.1o 61 (1939)
Ref.Zbl.Kinderheilk. 38 , 131
Mitt.jap.Ges.Gynäk. 34 , H.9 53 (1939)
Ref.Zbl.Kinderheilk. 37 , 662.-

81. van Creveld,S.: Amer.J.Dis.Childr. 44 , 7o1 (1932).-

82. Gierthmühlen u.Jess: Klin.Wschr. 6 , 353 (1927).-

83. Lippmann : Zbl.Kinderheilk. 17 , 135

84. Bayer,W.: Jahrb.Kinderheilk. 134 , 3o4 (1932).-

85. von Farnos,H.: Jahrb.Kinderheilk. 112 , 47 (1926).-

86. Benhamou,E.: C.r.Soc.Biol.Paris 1o7 , 171 (1931)
Ref.Zbl.Kinderheilk. 25.-

87. Jarcho,J.: Arch.of Pediatr. 47 , 23o (193o).-

88. Leslie,E.: Amer.J.Dis.Childr. 51 , 59o (1936).-

Lebenslauf :

Am 19.7.1928 wurde ich,Hildegunde Hoppe,als Tochter des Zahnarztes Dr.W.Hoppe und seiner Ehefrau Aenne,geb.Sternemann,in Dortmund-Huckarde geboren.Nach Besuch der 4 klassigen Volksschule in Dortmund-Huckarde trat ich 1938 in die Oberschule f.Mädchen in Dortmund ein.Von März 1943 bis März 1945 besuchte ich als Evakuierte die Städtische Oberschule f.Mädchen in Soest.Ab März 1946 ging ich zur Oberschule f.Mädchen nach Castrop-Rauxel,wo ich im Juli 1947 mein Abitur machte.
Ich begann das Studium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn,wo ich nach bestandenem Physikum noch das erste klinische Semester hörte.Zum Sommersemester 1951 wechselte ich nach Würzburg und legte dort am 4.März 1953 das zahnärztliche Staatsexamen ab.

Ich versichere ehrenwörtlich,daß die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen verwendet wurden.
Ich versichere ehrenwörtlich,daß ich bisher von keiner snderen Stelle ein Thema zur Bearbeitung für eine Dissertation erhalten habe.

Hildegunde Hoppe.

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 3